

УДК 535.8:543.420.62

ОПРЕДЕЛЕНИЕ *p*-АМИНОФЕНОЛА В ПРЕПАРАТАХ ПАРАЦЕТАМОЛА ПРИ ПОМОЩИ ТЕРМОЛИНЗОВОЙ СПЕКТРОМЕТРИИ

А.В.Брусничкин, М.А.Проскурнин, Н.В.Орлова

Московский Государственный университет им М.В. Ломоносова, химический факультет
119992, Москва, ГСП-2, Ленинские горы, 1, строение 3,
x6f.rebel@rambler.ru

Поступила в редакцию 12 марта 2004 г.

Проведен подбор условий термлинзового определения *p*-аминофенола в чистых растворах и препаратах парацетамола на основе реакции окислительного сочетания *p*-аминофенола с резорцином в щелочной среде. Показано, что периодат натрия как окислитель обеспечивает большую чувствительность и лучшую воспроизводимость определения *p*-аминофенола по сравнению с ранее рекомендованным кислородом воздуха. Предел обнаружения *p*-аминофенола — 70 нг/мл. Метод применен при определении примеси *p*-аминофенола в продажных препаратах парацетамола без предварительного концентрирования.

Брусничкин Антон Витальевич – младший научный сотрудник Акустического института им. Н.Н. Андреева, аспирант 1-го года обучения химического факультета Московского Государственного университета им. М.В. Ломоносова.

Область научных интересов: термлинзовая спектрометрия, методы молекулярной абсорбционной спектроскопии, анализ лекарственных препаратов на примеси, физико-химические исследования.

Автор 7 опубликованных работ.

Проскурнин Михаил Алексеевич – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, руководитель группы термлинзовой спектрометрии Химического ф-та МГУ.

Область научных интересов: методы лазерной термооптической и фототермической спектрометрии, комплексообразование переходных металлов в растворах, анализ следов, математическая обработка результатов анализа, методы проточного анализа и хроматографии, сорбция, экстракция.

Автор 130 опубликованных работ.

Орлова Наталья Викторовна – младший научный сотрудник Акустического института им. Н.Н. Андреева, аспирант 3-го года обучения химического факультета Московского Государственного университета им. М.В. Ломоносова.

Область научных интересов: термлинзовая спектрометрия, методы молекулярной абсорбционной спектроскопии, анализ лекарственных препаратов на примеси, физико-химические исследования.

Автор 18 опубликованных работ.

Парацетамол представляет собой современное жаропонижающее и болеутоляющее средство. *p*-аминофенол является полупродуктом синтеза парацетамола и содержится в нем в виде примеси. Попадание *p*-аминофенола в организм приводит к повышению температуры тела, а в больших количествах он может привести к пирогенному шоку и летальному исходу. Фармакопея допускает его предельное содержание в парацетамоле 0,005 % мас. [1, 2].

Среди методов определения *p*-аминофенола доминируют спектрофотометрические [2–6], хроматографические [7, 8] и электрохимические [9, 10]. Также существуют титриметрические методы [11]. Однако многие из них испытывают мешающее влияние со стороны парацетамола и других органических веществ, содержащих гидроксильные и аминогруппы при бензольном кольце. Некоторые методы недостаточно чувствительны для определения *p*-аминофенола на уровне его содержания в парацетамоле, а некоторые при своей высокой чувствительности сложны технически.

В данной работе предложен экспрессный и экономичный метод определения *p*-аминофенола, учитывающий матричные эффекты парацетамола. Он основан на катализируемой периодатом натрия реакции окислительного сочетания *p*-аминофенола с резорцином в щелочной среде, протекающей по механизму электрофильного замещения.

Экспериментальная часть

Аппаратура

Использовали двухлазерный параллельно-лучевой термолинзовый спектрометр с одноканальной системой регистрации [12]. Термолинза индуцируется Ar^+ лазером (Innova 90–6, Coherent, США; $\lambda_e = 514,5$ нм; мощность излучения в кювете 95 мВт); зондирующий He–Ne лазер (SP 106–1, Spectra Physics, США; $\lambda_p = 632,8$ нм, мощность 10 мВт); минимальное относительное стандартное отклонение измерений на спектрометре 0,01–0,02. Спектрофотометрические исследования проводили на спектрофотометре Shimadzu UVmini-1240CE (Япония). Для измерений pH использовали универсальный иономер ЭВ-74 со стеклянным индикаторным электродом и хлорид–серебряным электродом сравнения. Точность измерения pH $\pm 0,05$.

Реагенты

Использовали реагенты квалификации х.ч.: *p*-аминофенол, резорцин, периодат натрия, гидроксид натрия ч.д.а., лекарственные препараты парацетамола в виде порошка (без наполнителя); парацетамол производства ОАО “Фармакон”, серии 3062000, срок годности до 2004 г.; парацетамол производства “Медэкспорт” (СССР), срок годности до 1993 г. парацетамол производства “UPSA”, срок годности до 1996 г. Все растворы готовили непосредственно перед экспериментом. Для приготовления растворов использовали свежеперегнанную бидистиллированную деионизованную воду (установка очистки воды Milli-Q, Millipore, Франция; удельное омическое сопротивление не ниже 18 Мом · см; содержание органических примесей не более 5 нг/мл, содержание металлов: $\text{Cu} < 5 \cdot 10^{-9}$ %; $\text{Fe} < 2 \cdot 10^{-9}$ %; $\text{Co} < 2 \cdot 10^{-10}$ %; $\text{Ni} < 7 \cdot 10^{-9}$ %). Растворение *p*-аминофенола и парацетамола проводили в ультразвуковой бане Branson (США). Стеклянную лабораторную посуду и кюветы вымачивали в концентрированной азотной кислоте и промывали бидистиллированной деионизованной водой.

Спектрофотометрическое определение *p*-аминофенола

В кювету помещали 0,5 мл щелочи (pH 12,7), 0,4 мл резорцина (0,5 мг/мл), добавляли 3,6 мл раствора *p*-аминофенола и приливали 0,1 мл раствора периодата натрия (2 мг/мл) (в случае использования в качестве окислителя растворенного кислорода доводили объем раствора до 4,6 мл дистиллированной водой). Раствор перемешивали стеклянной палочкой и измеряли оптическую плотность ($\lambda = 540$ нм) через 10 мин после начала реакции (A_{10}). Строили градуировочный график в

координатах $A_{10} = f(c_{\text{п.а.ф.}})$.

Выбор соотношения *p*-аминофенол – щелочь

При выборе оптимального содержания щелочи, значение pH варьировали в диапазоне от 10 до 12 с шагом 0,5. Для этого в кювету для термолинзовых измерений ($l = 1$ см) помещали 17, 53, или 170 мкл или 0,53 или 1,7 мл щелочи (pH 12,7), 50 мкл резорцина (0,05 мг/мл), добавляли дистиллированной воды до объема 2,8 мл и 0,1 мл раствора *p*-аминофенола (5 мкг/мл). Устанавливали кювету в держателе и начинали измерения термолинзового сигнала. Спустя 30 с после начала измерений приливали 0,2 мл раствора периодата натрия (20 мкг/мл). Измеряли термолинзовый сигнал ($\lambda_e = 514,5$ нм, $P_e = 95$ мВт) до момента выхода кинетической кривой на плато. Определяли начальный наклон кривой.

Выбор соотношения *p*-аминофенол – резорцин

В кювету для термолинзовых измерений ($l = 1$ см) помещали 0,53 мл щелочи (pH 12,7). Прибавляли 0,1 мл, 0,2 мл, 0,3 мл, 0,35 мл, 0,4 мл, 0,45 мл, 0,5 мл раствора резорцина с концентрацией 10 мкг/мл (соответствует соотношению *p*-аминофенол: резорцин 1:1, 1:2, 1:3, 1:3,5, 1:4, 1:4,5 и 1:5), добавляли дистиллированной воды до объема 2,8 мл и 0,1 мл раствора *p*-аминофенола (5 мкг/мл). Затем приливали 0,2 мл раствора периодата натрия (20 мкг/мл). Измеряли термолинзовый сигнал ($\lambda_e = 514,5$ нм, $P_e = 95$ мВт) до момента выхода кинетической кривой на плато. Определяли начальный наклон кривой.

Термолинзовое определение *p*-аминофенола в парацетамоле

В кювету для термолинзовых измерений ($l = 1$ см) помещали 0,53 мл щелочи (pH 12,7), 40 мкл резорцина (0,05 мг/мл), добавляли 2,3 мл раствора парацетамола (2,4 мг/мл). Устанавливали кювету в держателе и начинали измерения термолинзового сигнала. Спустя 30 с после начала измерений приливали 0,10 мл раствора периодата натрия (20 мкг/мл). Измеряли термолинзовый сигнал ($\lambda_e = 514,5$ нм, $P_e = 95$ мВт) до момента выхода кинетической кривой на плато. Измеряли начальный наклон кривой после добавления окислителя ($\text{tg}\alpha$) и строили градуировочный график в координатах $\text{tg}\alpha = f(c_{\text{п.а.ф.}})$.

Результаты и их обсуждение

Спектрофотометрические измерения

Воспроизведена существующая методика определения *p*-аминофенола по реакции с резорцином. В качестве окислителя в этом случае выступает кислород, растворенный в воде. Ранее эта методика была признана оптимальной для спек-

трофотометрического определения *n*-аминофенола [5, 6, 14]. Для определения *n*-аминофенола строили градуировочный график по методу фиксированного времени. Оптическую плотность измеряли относительно бидистиллированной воды ввиду незначимого сигнала контрольного опыта. Уравнение градуировочного графика ($t = 10$ мин):

$$A_{10} = (3,8 \pm 0,2) \cdot 10^2 c_{\text{наф}} + (0,02 \pm 0,01), \quad - \\ - r = 0,997 \quad (n = 15, P = 0,95). \quad (1)$$

Предел обнаружения (3 σ -критерий) составил $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л (10 мкг/мл), что в два раза ниже, чем существующие данные [13]. Однако, несмотря на это, методика не обеспечивает удовлетворительную воспроизводимость измерений (табл. 1) из-за невоспроизводимого содержания кислорода после перемешивания всех необходимых для реакции *n*-аминофенола с резорцином реагентов.

Таблица 1

Воспроизводимость измерений оптической плотности при кинетическом спектрофотометрическом определении *n*-аминофенола при помощи резорцина ($1,4 \cdot 10^{-4}$ М) методом фиксированного времени (10 мин) с использованием в качестве окислителя кислорода воздуха и периодата натрия ($3,6 \cdot 10^{-6}$ М) в щелочной среде (рН 11,5), $\lambda = 540$ нм ($n = 3, P = 0,95$)

Концентрация <i>n</i> -аминофенола, мкг/мл	A_{10}	
	O ₂	IO ₄ ⁻
30	$0,05 \pm 0,01$	$0,138 \pm 0,008$
50	$0,07 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,01$
80	$0,10 \pm 0,03$	$0,25 \pm 0,02$

При использовании в качестве альтернативного окислителя периодата натрия воспроизводимость существенно выше, кроме того, возрастает и чувствительность определения *n*-аминофенола (табл. 1). Уравнение градуировочного графика:

$$A_{10} = (9,0 \pm 0,2) \cdot 10^2 c_{\text{наф}} + (0,02 \pm 0,01), \quad - \\ - r = 0,999 \quad (n = 15, P = 0,95). \quad (2)$$

Коэффициент чувствительности полученной методики (900 л/моль) более чем в два раза выше, чем при использовании кислорода (1). Предел обнаружения составил $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л (5 мкг/мл), что также в два раза ниже, чем для кислорода воздуха. В общей сложности удалось добиться четырехкратного снижения спектрофотометрического предела обнаружения по сравнению с предыдущей работой [13].

Провели спектрофотометрическое определение *n*-аминофенола в парацетамоле из градуировочного графика для чистых растворов (2), однако

оптическая плотность была на уровне шума даже для насыщенных водных растворов парацетамола. Иными словами, чувствительность спектрофотометрической методики даже после оптимизации не удовлетворяет требованиям фармакопей.

Термолинзовые измерения

На этапе термолинзовых измерений выбирали новые условия измерения кинетических кривых и соотношения реагентов вследствие перехода к низким концентрациям реагентов ($c_{\text{наф}} = n \cdot 10^{-6}$ М).

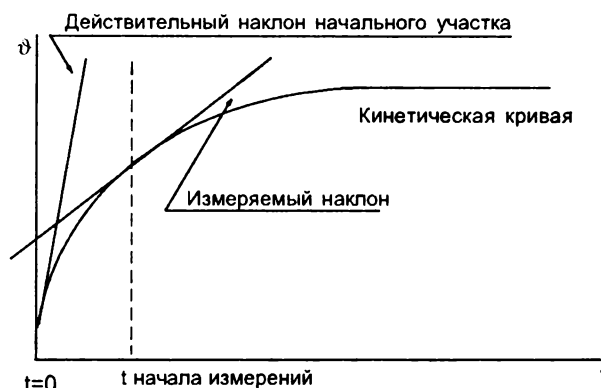


Рис. 1. Схема, поясняющая влияние момента начала измерений на начальный наклон термолинзовых кинетических кривых (см. текст)

В условиях термолинзового определения индикаторная реакция протекает настолько быстро, что метод фиксированного времени применять невозможно, и для всех термолинзовых измерений использовали метод тангенсов. Кроме того, за время перемешивания реагентов после их сливания (~ 10 с) согласно методике 1 кинетическая кривая успевает сильно приблизиться к плато. В результате измеряемый наклон начального участка такой кривой оказывался более чем в два раза меньше действительного значения (рис. 1). Во избежание этого измерения проводили следующим образом: смешивали все реагенты за исключением окислителя, кювету с раствором устанавливали в держателе кюветы, начинали измерения термолинзового сигнала и только после этого в кювету добавляли окислитель. Начальные участки экспериментальных кинетических кривых для обоих случаев представлены на рис. 2.

Видно, что на кривой 2 начальный участок, соответствующий измерению в отсутствие окислителя, имеет нулевой наклон. В первом случае (кривая 1) наклон составил $\text{tg}\beta = 0,0083 \pm 0,0009$, а во втором (кривая 2) — $\text{tg}\alpha = 0,0173 \pm 0,0005$ (для

обоих случаев $n=3$, $P=0,95$), т.е. чувствительность определения увеличивается более чем вдвое. Сравнение наклона кривой 1 и наклона участка кривой 2 при ее выходе на плато $\text{tg}\gamma = 0,0087 \pm \pm 0,0007$ ($n=3$, $P=0,95$) показывает, что их значения отличаются незначительно, то есть ход кинетической кривой при изменении методики не меняется. Кроме того, наклон кривой 1 отличается худшей воспроизводимостью по сравнению с кривой 2 вследствие меньшего числа точек на кинетической кривой, а также того, что точность установки кюветы со всеми реагентами не может быть превышать $\pm 0,5$ с.

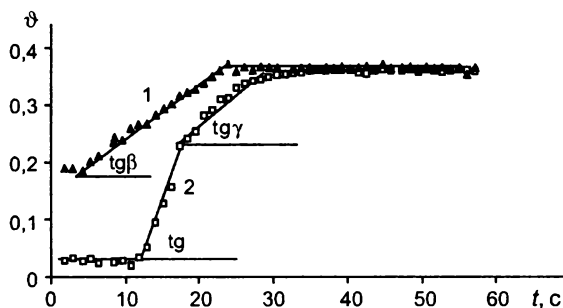


Рис. 2. Кинетические кривые, полученные при термолинзовых измерениях ($\lambda_0 = 514,5$ нм, $P_0 = 95$ мВт) реакции *п*-аминофенола ($3,5 \cdot 10^{-6}$ М) с резорцином ($1,4 \cdot 10^{-5}$ М) в щелочной среде (рН 11,5) в присутствии периодата натрия ($3,6 \cdot 10^{-6}$ М) после перемешивания (кривая 1), и при добавлении окислителя после начала измерений (кривая 2)

Отличия условий проведения реакции от спектрофотометрической методики заключались в следующем: (а) изменение оптимального значения рН реакции в присутствии матрицы парацетамола и (б) существенное изменение соотношения *п*-аминофенол: резорцин по сравнению с уровнем спектрофотометрических измерений. Критериями выбора условий определения служили неизменность начального наклона и сигнала плато кинетических кривых.

Влияние значения рН на определение *п*-аминофенола в парацетамоле

При определении *п*-аминофенола в чистых растворах скорость его реакции с резорцином возрастает с увеличением рН. Однако ситуация меняется при определении *п*-аминофенола в парацетамоле. При рН < 8 реакция, так же, как и в случае определения *п*-аминофенола в чистых растворах, протекает со слишком малой скоростью или не протекает вообще. Но при высоких рН одновременно с ростом скорости основной реакции существенным становится вклад гидролиза парацетамола до *п*-аминофенола, что приводит к увеличению наклона кинетических кривых и оптической плотности и, следовательно, завышению

определяемого содержания *п*-аминофенола в парацетамоле (рис. 3). В результате оптимальным является рН=11,5, поскольку в этом случае наклон начального участка достаточно велик, а наклон второго участка, соответствующий только процессу гидролиза, пренебрежимо мал.

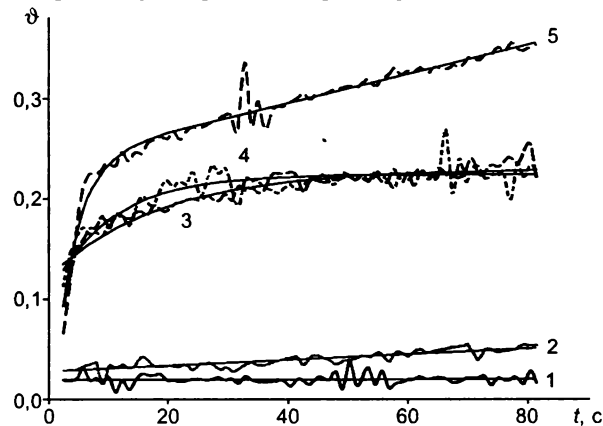


Рис. 3. Кинетические кривые ($\lambda_0 = 514,5$ нм, $P_0 = 95$ мВт) для реакции *п*-аминофенола ($3,5 \cdot 10^{-6}$ М) с резорцином ($7,2 \cdot 10^{-6}$ М) в присутствии периодата натрия ($3,6 \cdot 10^{-6}$ М) в парацетамоле при рН: 1 – 10, 2 – 10,5, 3 – 11, 4 – 11,5, 5 – 12

Влияние соотношения *п*-аминофенол: резорцин на определение *п*-аминофенола

Проанализированы серии чистых растворов с соотношением *п*-аминофенол – резорцин 1:1 — 1:5. Соответствующие кинетические кривые представлены на рис. 4. Начиная с четырехкратного избытка резорцина они практически совпадают между собой.

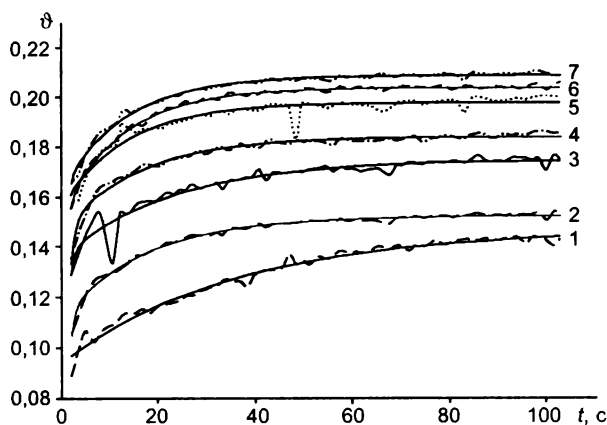


Рис. 4. Кинетические кривые ($\lambda_0 = 514,5$ нм, $P_0 = 95$ мВт) для реакции *п*-аминофенола ($3,5 \cdot 10^{-6}$ М) с резорцином в щелочной среде (рН=11,5) в присутствии периодата натрия ($3,6 \cdot 10^{-6}$ М) при различных соотношениях *п*-аминофенол – резорцин: 1 – 1:1; 2 – 1:2; 3 – 1:3; 4 – 1:3,5; 5 – 1:4; 6 – 1:4,5; 7 – 1:5

Однако при определении *п*-аминофенола в парацетамоле этих количеств резорцина не достаточно для получения достаточной чувствительности и воспроизводимости определения. Видимо это связано с тем, что парацетамол как произ-

воднос фенола сам может вступать в реакцию с резорцином, уменьшая тем самым содержание последнего, что подтверждается значимым различием спектров поглощения продуктов реакции равных количеств *p*-аминофенола с резорцином в чистых растворах и в присутствии матрицы парацетамола (рис. 5).

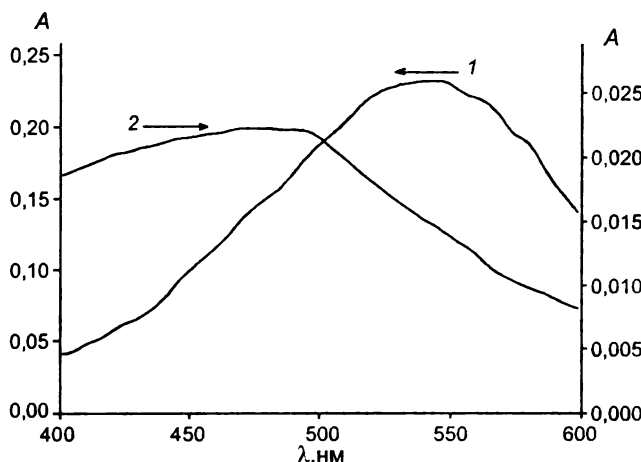


Рис. 5. Спектры продуктов реакции *p*-аминофенола ($3,5 \cdot 10^{-6}$ М) с резорцином ($1,4 \cdot 10^{-5}$ М) в щелочной среде (pH=11,5) в присутствии периодата натрия ($3,6 \cdot 10^{-6}$ М) (1) в чистых растворах и (2) в парацетамоле ($m = 60$ мг); $\lambda = 540$ нм

Увеличение содержания резорцина в сто раз по сравнению с концентрацией для чистых ра-

створов приводит к существенному росту сигнала и обеспечивает хорошую воспроизводимость аналитических измерений (табл. 2), но в этом случае из-за высокой концентрации резорцина спектр продуктов реакции значительно отличается от спектров, соответствующих окислению *p*-аминофенола вследствие конденсации резорцина с самим собой [6]. Таким образом, при термолинзовом определении *p*-аминофенола в парацетамоле компромиссом является 40-кратный избыток резорцина. В этом случае удастся избежать влияния конденсации резорцина, а влияние реакции парацетамола с резорцином — минимально, хотя оно несколько снижает наклон кинетических кривых (табл. 2).

Определение *p*-аминофенола. В чистых растворах для определения содержания *p*-аминофенола построены градуировочные графики по методу тангенсов. Уравнение градуировочного графика:

$$\operatorname{tg} \alpha = (3,50 \pm 0,07) \cdot 10^3 c_{\text{наф}} + (0,01 \pm 0,01), \quad -r = 0,996 (n = 18, P = 0,95). \quad (3)$$

Предел обнаружения составил $7 \cdot 10^{-7}$ моль/л (70 нг/мл), диапазон определяемых содержаний $1 \cdot 10^{-6} - 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л, воспроизводимость измерений в этом диапазоне не ниже 5%.

Таблица 2

Воспроизводимость наклона начального участка термолинзовых кинетических кривых при определении *p*-аминофенола в парацетамоле при разных соотношениях *p*-аминофенол : резорцин. Концентрации *p*-аминофенола $3,5 \cdot 10^{-6}$ М, периодата натрия $3,6 \cdot 10^{-6}$ М, pH=11,5 ($\lambda_0 = 514,5$ нм, $P_0 = 95$ мВт). ($n = 3, P = 0,95$)

Соотношение <i>p</i> -аминофенол:резорцин	Наклоны начальных участков кинетических кривых	
	для чистых растворов	для растворов парацетамола (2,4 мг/мл)
1 : 4	$0,0118 \pm 0,0003$	$0,009 \pm 0,004$
1 : 40	$0,0150 \pm 0,0003$	$0,0123 \pm 0,0005$
1 : 400	—	$0,0144 \pm 0,0007$

При определении *p*-аминофенола в парацетамоле из-за обсужденной выше невозможности полностью скомпенсировать мешающее влияние матрицы (рис. 6) использовали метод добавок, для которого получены линейные зависимости с коэффициентами корреляции не ниже 0,99. Определено содержание *p*-аминофенола в препаратах парацетамола различных производителей. Результаты представлены в табл.3. Содержание *p*-аминофенола во всех проанализированных препаратах парацетамола в границах точности методики совпадает с предельно допустимым (0,005 масс. %), установленным фармакопеей РФ [1].

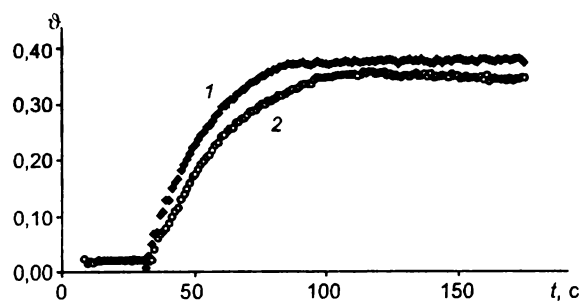


Рис. 6. Термолинзовые кинетические кривые ($\lambda_0 = 514,5$ нм, $P_0 = 95$ мВт) для реакции *p*-аминофенола ($4,3 \cdot 10^{-6}$ М) с резорцином ($1,7 \cdot 10^{-4}$ М) в щелочной среде (pH=11,5) в присутствии периодата натрия ($3,6 \cdot 10^{-6}$ М) (1) в чистых растворах, (2) в парацетамоле

Таблица 3

Результаты определения *p*-аминофенола в препаратах парацетамола с помощью термолинзовой спектрометрии ($\lambda_{\text{в}} = 514,5$ нм, $P_{\text{в}} = 95$ мВт) методом добавок (рН=11,5; $1,7 \cdot 10^{-4}$ М резорцина, $3,6 \cdot 10^{-6}$ М периодата натрия, масса навески парацетамола 5,5 мг, объем пробы 3 мл), ($n = 3$, $P = 0,95$)

Образец парацетамола	Введено <i>p</i> -аминофенола, моль/л	Найдено <i>p</i> -аминофенола, моль/л	Содержание <i>p</i> -аминофенола в парацетамоле, масс. %
ОАО "Фармакон"	0	$1,4 \cdot 10^{-6}$	$0,007 \pm 0,002$
	$4,3 \cdot 10^{-6}$	$5,5 \cdot 10^{-6}$	
	$8,5 \cdot 10^{-6}$	$9,6 \cdot 10^{-6}$	
"Медэкспорт"	0	$1,0 \cdot 10^{-6}$	$0,006 \pm 0,001$
	$4,3 \cdot 10^{-6}$	$5,3 \cdot 10^{-6}$	
	$8,5 \cdot 10^{-6}$	$9,5 \cdot 10^{-6}$	
"UPSA"	0	$1,3 \cdot 10^{-6}$	$0,008 \pm 0,001$
	$4,3 \cdot 10^{-6}$	$5,7 \cdot 10^{-6}$	
	$8,5 \cdot 10^{-6}$	$9,7 \cdot 10^{-6}$	

В целом, термолинзовый предел обнаружения *p*-аминофенола значительно ниже величины для реакции с нитропруссидом натрия, используемой в настоящее время в фармакопее [2]. Учитывая, что это значение может быть потенциально уменьшено еще в 2–3 раза при использовании более мощных индуцирующих лазеров, можно говорить о

том, что предложенный вариант определения *p*-аминофенола характеризуется наибольшей чувствительностью из всех существующих фотометрических методов его определения. Благодаря экспрессности и низкой стоимости анализа, после соответствующей верификации, он может быть предложен в качестве фармакопейной методики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рубцов М.В. Синтетические химико-фармацевтические препараты / М.В.Рубцов, А.Г.Байчиков // М.: Медицина, 1971. С.158.
2. Paracetamol / в кн. British Pharmacopoeia. 1988. P.414 - 547.
3. Fardous A. Selective spectrophotometric determination of *p*-aminophenol and acetaminophen / A.Fardous, M.A.AbdAllah, S.M.Shammat // Talanta. 1997. V. 44. P.61.
4. A sensitive and rapid assay for 4-aminophenol in paracetamol drug and tablet formulation, by flow injection analysis with spectrophotometric detection / M.S.Bloomfield // Talanta. 2002. V. 580. P.1301.
5. Bousain Z. Flow injection spectrophotometric determination of paracetamol in pharmaceuticals by means of on-line microwave-assisted hydrolysis and reaction with 8-hydroxyquinoline (8-quinolinol) / Z.Bousain, S.Garrigues, A.Morales-Rubio, M.De La Guardia / Analyst. 1996. V. 121. P.1321.
6. Khalaf K.D. Spectrophotometric determination of phenol and resorcinol by reaction with *p*-aminophenol / K.D.Khalaf, B.A.Hasan, A.Morales-Rubio, M.De La Guardia // Talanta. 1996. V.41. P.547.
7. Zhang T. Rapid and quantitative determination of metabolites from multiple cytochrome P450 probe substrates by gradient liquid chromatography/electrospray ionization trap mass spectrometry / T.Zhang, Y.Zhu, C.Gunaratna // J. Chromatogr. B. 2002. V.780. P.371.
8. Zhao T. Use of calix[4]arene to separate positional isomers in capillary electrophoresis / T.Zhao, Z.Hu, J.Cheng, X.Lu // Anal. Chim. Acta. 1998. V.358. P.263.
9. Ghindilis A.L. Determination of *p*-aminophenol and catecholamines at picomolar concentrations based on recycling enzyme amplification / A.L.Ghindilis, A.Makower, C.G.Bauer, F.F.Bier, F.W.Scheller // Anal. Chim. Acta. 1995. V.304. P.25.
10. Wijayawardhana C.A. Rotating disk electrode amperometric detection for a bead-based immunoassay / C.A.Wijayawardhana, S.Purushothama, M.A.Cousino, H.B.Halsall, W.R.Heineman / J.Electroanal. Chem. 1999. V.468. P.2.
11. Fogg A.G. The determination of paracetamol and aspirin in mixtures by non-aqueous potentiometric titrimetry or by ultraviolet spectrophotometry / A.G.Fogg, P.J.Sausins, J.R.Smithson // Anal. Chim. Acta. 1970. V.49. P.342.
12. Проскурнин М.А. Двухлазерный термолинзовый спектрометр для проточного анализа / М.А.Проскурнин, А.Г.Аброскин, Д.Ю.Радужкевич // Журн. аналит. химии. 1999. Т. 54, № 1. С.101.
13. Orlova N.V. The use of thermal lensing for determination of pirogens / N.V.Orlova, M.A.Proskurnin, V.A.Samburova, I.D.Dryageleva, A.V.Brusnichkin // Anal. Bioanal. Chem. 2003. V.375. P.1038.

* * * * *

DETERMINATION OF 4-AMINOPHENOL IN 4-ACETAMINOPHENOL BY THERMAL LENS SPECTROMETRY

A.V.Brusnichkin, M.A.Proskurnin, N.V.Orlova

Conditions of thermal lens determination of PAP in pure and PAAP solutions using the reaction of oxidizing conjugation of PAP with resorcinol in alkaline solutions were selected. Advantages of sodium periodate over oxygen as oxidizing agent, including higher sensitivity and repeatability, were shown. Detection limit of PAP was 70 ng/ml. This method was applied to the detection of PAP in commercial dosage preparations of PAAP without preconcentration.